Aus der IV. med. Universitätsklinik, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. V. Schilling)

Die Hämophilie als Erbkrankheit

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Erich Baum

aus Berlin

63

Aus der IV. med. Universitätsklinik, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. V. Schilling)

Die Hämophilie als Erbkrankheit

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin
vorgelegt von

Erich Baum
aus Berlin

Tag der Promotion: 25. Juli 1934

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Herr Prof. Dr. Gocht
Referent: Herr Prof. Dr. Schilling
Korreferent: Herr Prof. Dr. Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Hämophilie als Erbkrankheit

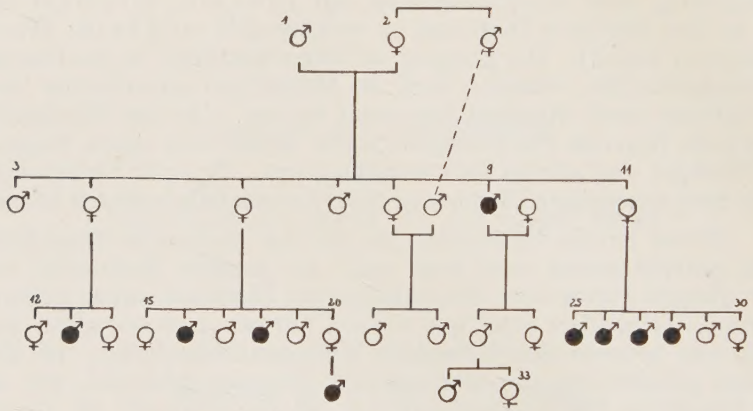
Die Hämophilie ist zu bezeichnen als eine vererbte, angeborene Mißbildung nicht morphologischer Art (Rössle; Gruber) und ist zu den erblichen Diathesen zu rechnen (Hirschfeld; Baur, Fischer, Lenz). Der Erbgang der Bluterkrankheit ist geschlechtsgebundenrezessiv, daneben muß die Möglichkeit sporadischer Neuentstehung durch Mutation anerkannt werden. Die der Hämophilie zugrunde liegende Gerinnungsanomalie äußert sich durch Neigung zu häufigen und schwer stillbaren Blutungen, die nach Verletzungen oder ohne erkennbare Ursache an jeder Körperstelle auftreten können.

Damit ist die Hämophilie als ein fest umrissenes Krankheitsbild gekennzeichnet und muß nach der jetzigen Auffassung von den übrigen Formen der hämorrhagischen Diathesen streng getrennt werden. Gesondert betrachtet werden müssen auch vor allem jene Fälle von klinisch der Hämophilie ähnlichen Krankheiten, die aber keinen geschlechtsgebundenrezessiven Erbgang aufweisen, wie die als hereditäre Pseudohämophilie (v. Willebrand), als konstitutionelle anhämopathische Hämorrhagiose (Chevallier u. Goldberg) und als Hämophilie-a (Levit u. Malkova) in letzter Zeit beschriebenen Fälle, für die meist ein dominanter Erbgang angegeben wird. Schließlich seien die durch Fehlen von Kalzium oder Fibrinogen bedingten Krankheitsbilder gesondert erwähnt. Beschrieben wurden solche Fälle von Hess, Rabe u. Salomon, Opitz u. Frei, Breckoff, Timpe. Weitere differentialdiagnostische Erwägungen und Grenzfälle sind zusammengestellt bei Schloeßmann und Opitz.

Bevor näher auf die Hämophilie als Erbkrankheit eingegangen werden soll, teile ich einen neu beobachteten Fall aus der IV. medizinischen Universitätsklinik Berlin (Leiter Prof. Dr. V. Schilling) mit. Der Patient, Adolf R., der zur Beobachtung am 19. 1. 1934 (Krankenblatt 8687) zur Aufnahme kam, stand im 54. Lebensjahre.

Die Familienanamnese soll anhand des Stammbaumes besprochen werden. Über die Vorfahren des Patienten ist wenig zu ermitteln; der Vater (1) des Patienten (9) starb im Alter von 79 Jahren an Altersschwäche, über Krankheiten ist nichts bekannt. Die Mutter (2), Anna Freder aus Annenthal, Kreis Thorn, starb im Alter von 66 Jahren an einem Gallensteinleiden. Der Patient weiß anzugeben, daß sie niemals an Nasenbluten oder sonstigen ungewöhnlichen Blutverlusten gelitten habe, daß im Gegenteil Verletzungen rasch und ohne Nachblutung heilten.

Von den Geschwistern der Mutter ist dem Patienten nie etwas über Bluterkrankheit bekannt geworden. Die Geschwister des Patienten selbst: ein Bruder (3) hatte ein Herzleiden und ist daran im Alter von 66 Jahren gestorben; eine Schwester (4) war selbst gesund, aber ein Sohn (13) verblutete sich im Alter von 27 Jahren nach einem Trauma; ihre übrigen Nachkommen sind, soweit bekannt, gesund. Die zweite Schwester (5) hatte zwei blutende Söhne, von denen der ältere (16) sich mit dreizehn Jahren verblutete. Der andere (18) ist ein starker Bluter und litt schon in der Kindheit an inneren und Gelenkblutungen. Eine Tochter (20) hatte einen hämophilen Sohn, der sich in frühester Kindheit verblutete. Der zweite Bruder (6) des Patienten war gesund und ist im Felde gefallen. Eine weitere Schwester (7) ging eine Ehe mit einem Vetter mütterlicherseits ein. Der Ehe sind bisher zwei Knaben ohne hämophile Symptome entsprossen. Der ältere verstarb an Scharlach.



Stammbaum A. R.

Der Patient (9) heiratete eine blutgesunde Frau; ihre Nachkommen zeigen keinerlei auffällige Symptome. Die jüngste Schwester (11) hatte vier Söhne, die sich alle im Alter von 4—8 Jahren nach geringfügigen Verletzungen verbluteten. Ein Sohn und eine Tochter sind gesund.

Der Patient selbst hat folgende Krankheiten durchgemacht: Masern, 1904 eine konservativ behandelte Blinddarmentzündung, 1918 und 1928 Grippe und Lungenentzündung, 1933 Ischias rechts. Jetzt klagt der Patient über Schmerzen und mehr oder minder starke Versteifungen der Ellenbogen-, Schulter-, Knie- und Fußgelenke.

Schlaf schlecht, Appetit mäßig. Stuhlgang und Urinentleerung normal. Alkoholgenuß sehr mäßig. Nikotin: starker Raucher. Inf. ven. neg.

Die Bluterkrankheit nahm bei dem Patienten folgenden Verlauf. Von seinen Eltern hat er erfahren, daß er schon im ersten Lebensjahr oft größere blaue Flecken am Körper hatte; während seiner Kindheit litt Patient oft an Schwellungen und Schmerzen der Fuß-, Hand- und Ellenbogengelenke. Etwa seit seinem vierzehnten Jahre waren besonders die Kniegelenke betroffen. Die Haut über den Gelenken war während der Schwellung gespannt und glänzend, nie auffallend verfärbt; dabei trat Fieber bis 39° auf. Knie- und Fußgelenke zeigten zunehmende Versteifung. Bis zu seinem 21. Jahre litt er sehr oft an hartnäckigem Nasenbluten, das mitunter mehrere Tage anhielt und ihn stets sehr schwächte. An einer geringfügigen Verletzung der Haut über dem rechten Auge hat er sich einmal fast verblutet. Nach dem 21. Jahre schwanden die Hautblutungen und das Nasenbluten allmählich, dafür traten Blutungen in die Zunge, die Halsschleimhaut und die Schild-

drüse auf, wodurch Patient mehrmals in Erstickungsgefahr kam. Seit dem 30. Jahre hatte Patient besonders Blutungen der Ellenbogen- und Schultergelenke, die sich alle 2—3 Wochen wiederholen. 1912 Blutung der linken Niere; der Leib war aufgetrieben, hart, die Haut über den Bauchdecken grünblau verfärbt. Patient verlor damals vorübergehend Kraft und Gefühl im linken Bein. Im ganzen sind nach der Meinung des Patienten die Blutungen seit dem 40. Lebensjahr in bezug auf Heftigkeit und Häufigkeit zurückgegangen. Im letzten Jahr — 1933 — sei es allerdings wieder sehr schlimm gewesen. Gelenkblutungen in Ellenbogen und Schulter und Blutungen in die Zunge traten auf. Im August 1933 bekam er eine Nierenblutung rechts, zuerst trat Blut im Urin auf und Schwierigkeiten beim Wasserlassen, am 3. Tage danach setzten schlagartig Schmerzen in der rechten Seite ein, Urinentleerung war nicht mehr möglich. Im Rudolf Virchow-Krankenhaus wurde er katheterisiert, es entleerten sich blutiger Urin und Blutgerinnsel. Der Leib war aufgetrieben und hart. Patient verließ nach fünf Tagen das Krankenhaus, kurz danach trat langdauerndes Fieber mit Schmerzen im ganzen Leib auf. Nach konservativer Behandlung mit Eisblase klang die Erscheinung nach acht Wochen ab.

Patient berichtet von seinen Blutungen, daß sie niemals zu gleicher Zeit an zwei verschiedenen Körperstellen auftraten, sondern stets einzeln nacheinander.

Status: Mittelgroßer, untersetzt gebauter Mann, in gutem Ernährungszustand. Adipositas der Bauchdecken. Haarfarbe blond, Farbe der Iris hellbraun. Haut: gut durchblutet, fein. Mundhöhle: Gebiß defekt. Sonst o. B. An inneren Organen der Brust- und Bauchhöhle sind keine krankhaften Befunde zu erheben gewesen, außer einer vergrößerten Leber, die den Rippenbogen um 3 Querfingerbreite überragt. Blutdruck: 190/90. Am Zentralnervensystem keine krankhaften Zeichen. Extremitäten: die Kniegelenke zeigen nur noch ganz geringe Beweglichkeit, das linke ist in leichter Beugestellung fast völlig versteift. Die Ellenbogengelenke sowie besonders die Fußgelenke sind in ihrer Bewegungsfähigkeit stark eingeschränkt. Weniger betroffen sind die Schultergelenke. Bei heftigen und hastigen Bewegungen treten Schmerzen auf.

Röntgenaufnahme der Kniegelenke: links. Auf der ventro-dorsalen Aufnahme sieht man oberhalb des erheblich verschmälerten Gelenkspaltes dicke Randwulstbildungen an den Femurkondylen. Auch an den Ansatzstellen der seitlichen Kapselbänder sind Knochenwucherungen zu erkennen. An der Tibia, besonders an der medialen oberen Kante, finden sich balkonartige Wulstbildungen. Der Gelenkspalt ist in der Gegend der Eminentia intercondyloidea kaum zu erkennen, desgl. nicht die Höcker der Eminentia. Auf der seitlichen Aufnahme erscheint der Kondylenanteil des Femurs erheblich deformiert und in ventro-dorsaler Richtung verbreitert. Dichte Knochenwucherungen sind, die Femurkondylen überragend, erkennbar, besonders an der vorderen oberen Seite. Zwischen Patella und Kondylen besteht im oberen Anteil noch ein schmaler Spalt. Am Tibiaknauf sieht man vorn und hinten etwa ein Zentimeter dicke Randwulstbildungen.

Rechts. Auf der ventro-dorsalen Aufnahme sind die Veränderungen ungefähr die gleichen wie am linken Knie, allerdings ist der Gelenkspalt nicht so stark verschmälert. Auf der seitlichen Aufnahme zeigt die Patella deutliche Wulstbildungen und Knochenanlagerungen oben und unten. Auch am hinteren oberen Ende der Kondylen deutliche Knochenanlagerungen. Zwischen dem lgt.patellae und dem Knochen finden sich im vorderen Gelenkanteil rundliche, Knochenstruktur zeigende Gebilde, vermutlich freie Körper.

Zum Status sind noch die geistigen Fähigkeiten zu erwähnen. Der Patient war ein guter Schüler; er sollte Lehrer werden, was infolge seiner Krankheit verhindert wurde. Patient besitzt eine leichte Auffassungsgabe und nach eigenen und Angaben der Angehörigen ein gutes Gedächtnis. Ferner ist er sehr musikalisch und musikliebend, er spielt noch heute oder spielte früher Geige, Klavier und Ziehharmonika.

Zum Schluß gebe ich den am 19. 1. 34 erhobenen Blutstatus wieder. Leukocytenzahl: 11100. Differentialblutbild: —; 1/—; 0,5; 6; 51/38,5; 3/. Dicker Tropfen: Polychromasie +++; Bas. Punkt. +. Hb. 98%. Erythrocytenzahl 5223000. F. I. 0,94. Trombocyten: 30/1000 = 156 690 absolut. Blutungszeit: 1 Min. 30 Sek. Gerinnungszeit: Beginn 13,5 Min, kompl. 16 Min.

Die Gerinnungszeit zeigt die für die Hämophilie wesentliche Veränderung. Leider wurde bei dem Patienten, obwohl er schon mehrmals wegen seiner Bluterkrankheit in größeren Kliniken behandelt worden war, noch niemals eine Blutuntersuchung vorgenommen. Die wiederholte Bestimmung der Gerinnungszeit hat aber theoretische und praktische Bedeutung erlangt. Als erster hat Schloeßmann darauf hingewiesen, daß nicht nur für einen Patienten die Gerinnungszeit stets ziemlich konstante Werte zeigt, sondern auch für dessen ganze hämophil belastete Familie. Auf den familiären Typus der Bluterkrankheit kommen wir noch weiter unten zurück. Trotz mannigfacher Bestätigung der Konstanz der Gerinnungszeit (Opitz) sind auch gegenteilige Ansichten vertreten worden, in letzter Zeit von v. Jagié u. Klima, nach deren Angaben die Gerinnungszeit bei ein und demselben Kranken einmal sehr wenig verlängert, zu einem anderen Zeitpunkt mehrere Stunden betragen kann. Vielleicht muß man bei der Bestimmung der Blutgerinnungszeit darauf achten, ob die Untersuchung während oder kurz nach Blutungen, vor oder nach einer Behandlung vorgenommen wurde. Ein Beispiel für das tatsächliche Bestehen solcher Zusammenhänge gibt der weiter unten nochmals erwähnte Fall von Kortzeborn. Verkürzungen der Gerinnungszeit bei Hämophilie sind ferner schon früher beschrieben worden durch Darreichung von Nateina, durch Milzröntgenbestrahlung, Bluttransfusionen und durch Organextrakte. Ferner hat Sahli eine Verkürzung der Gerinnungszeit nach Aderlaß angegeben. An einem Fall konnte kürzlich Lawson dafür keine Bestätigung finden, sah aber einen guten klinischen Einfluß des Aderlasses. Neuerdings wurde darauf hingewiesen, daß die Ovarialpräparate einen Einfluß auf die hämophile Gerinnungsstörung haben (Grant, Heyter, Küstner u. Schulz, Loretto, Battignani, Birch, Niehans).

Obgleich die Hämophilie als eine Störung der Blutgerinnung aufgefaßt wird, stimmen doch alle Angaben darin überein, daß die Gerinnungsverzögerung allein die Hämophilie nicht charakterisiere. Naegeli betont, daß es auch andere Krankheiten gäbe mit starker Gerinnungsverzögerung und daß diese Krankheiten scharf gegen die Hämophilie abgegrenzt werden müßten. V. Schilling erwähnt, daß der Blutstatus allein die Differentialdiagnose der Hämophilie nicht immer ermöglichen könne. Selbstverständlich bleibt die diagnostische Wichtigkeit der Blutgerinnungsprüfung durch diese Feststellungen unangetastet. Ich verweise auf die Arbeiten von Opitz, Bauer u. Wehefritz, Wittkower u. a. Die Größe der Gerinnungsverzögerung spielt überdies eine gewisse Rolle zur Beurteilung der Schwere eines Krankheitsfalles, allerdings nicht als

absolutes Maß. Unser Patient hat eine Gerinnung, die nicht so stark verzögert ist, wie die vieler anderer Fälle, von denen doch keine stärkeren, häufig sogar geringere klinische Symptome berichtet werden. Auch v. Domarus erwähnt die Diskrepanz zwischen Gerinnungszeit und Blutungsbereitschaft. In dem Falle von Kortzeborn war durch Nateinabehandlung die Gerinnungszeit von 130 auf 13 Minuten zurückgegangen. Trotzdem kam es bei der dann vorgenommenen Operation zu heftiger Blutung und Nachblutung.

Die Schwere der Krankheit tritt in unserem Falle folgendermaßen in Erscheinung:

1. Frühzeitig auftretende und häufig wiederkehrende Gelenkblutungen.
2. Auftreten von spontanen Nierenblutungen und Blutungen in andere innere Organe.
3. Nur geringes Nachlassen der Blutungen im höheren Alter und schließlich
4. gleichfalls schwere Krankheitsverläufe bei den übrigen Familienmitgliedern.

ad 1. Fr. König hat den Ablauf einer hämophilen Arthritis in drei Stadien eingeteilt: Stadium der ersten Blutung, Stadium der Entzündung und Stadium der regressiven Vorgänge. Bei unserem Patienten sind an verschiedenen Gelenken alle drei Stadien zu beobachten. Im Stadium der regressiven Vorgänge befinden sich beide Fuß- und Kniegelenke, die in der Jugend am meisten betroffen waren. Erwähnenswert ist die Tatsache, daß, nachdem vor einigen Jahren das linke Kniegelenk völlig unbeweglich wurde, keine Blutungen oder Schmerzen dort mehr auftraten, während sonst die Gelenkblutungen kaum nachließen. Schulter- und Ellenbogengelenke sind schon in das zweite Stadium, der chronischen Arthritis, eingetreten. Die noch im letzten Jahre hier aufgetretenen Blutungen haben sich nicht mehr glatt und rasch wie früher zurückgebildet, sondern es blieben Verdickung der Umrisse, Schmerzen bei Bewegungen und schließlich Reiben und zunehmende Bewegungseinschränkung in der Folge bestehen.

ad. 2. Die hämophilen Blutungen können an jeder Körperstelle auftreten; so sind spontane Blutungen in innere Organe in der Literatur zahlreich niedergelegt. Blutungen der Niere und Blase, in das Nierenlager, in den Retroperitonealraum, in den Darm, in die Muskeln (besonders Iliopsoas) sind häufiger, Blutungen in den Spinalkanal und Subduralraum, Subperiostal, in Zunge und Halsorgane sowie in das Mediastinum sind seltener beschrieben worden. Ich verweise auf die ausführliche Literatur darüber bei Schloeßmann. In letzter Zeit ist von Voit u. Paus ein Fall von Blutungen in die Zunge und neben die Trachea beschrieben worden. Ferner ein Fall

von Spontanblutung unter die Fascie der Beugeseite des linken Armes mit nachfolgender Volkmannscher Kontraktur von Kreiner. Bei unserem Patienten ist möglicherweise die Ischias nichts weiter als eine Blutung in die Beckenmuskulatur gewesen. Wiederholt litt er an erheblichen Blutungen der Niere oder in das Nierenlager. Auffällig sind die häufigen Blutungen in die Zunge, wodurch der Patient in direkte Lebensgefahr kam. Bei einem derartigen Erguß, der die Zunge in ein großes, blauschwarzes Kissen verwandelt habe, so schildert der Patient, sei er nur dadurch vor der Erstickung gerettet worden, daß er und seine Angehörigen abwechselnd mit einem Spatel die Zunge dauernd nach unten gedrückt hätten.

ad. 3. Im großen und ganzen ist der Krankheitsverlauf bei unserem Patienten typisch. Beachtlich sind die Änderungen der Blutungslokalisation. Der häufig gefundene Einfluß der Geschlechtsentwicklung bestätigt sich auch hier. Etwas fallen aus dem Krankheitsablauf die verstärkten Gelenk- und inneren Blutungen im letzten Jahre heraus, nachdem bereits seit dem 40. Jahre ein Nachlassen aller Blutungen dem Patienten deutlich aufgefallen war. Die bekannte Abnahme der Heftigkeit und Gefährlichkeit der hämophilen Blutungen mit zunehmendem Alter ist selbstverständlich keineswegs dahin zu verstehen, daß die Krankheit als solche geringer wird oder gar ganz erlischt. Die Krankheitsanlage verschwindet überhaupt niemals. So können auch Bluter im höheren Alter noch heftige Attacken spontaner und traumatischer Blutungen erleiden. Daher müssen die Angaben von Schittenhelm, daß nach dem 40. Jahre keine stärkeren Blutungen mehr vorkommen, und von Naegeli, daß nach dem 30. Jahre keine Verblutung mehr stattfindet, als zu weitgehend betrachtet werden. Wir beobachten allerdings wenig Verblutungsfälle jenseits des 40. Lebensjahres (beschrieben sind solche bei Schloeßmann, Voit u. Paus). Diese Tatsache erklärt sich meiner Ansicht nach zwangloser aus dem frühzeitigen Tode der meisten Bluter. 39% der Fälle sterben bereits im ersten Lebensjahrzehnt. In dem hier mitgeteilten Stammbaum starben zwischen 0 und 10 Jahren fünf, zwischen 10 und 20 Jahren und zwischen 20 und 30 Jahren je ein Bluter, nur zwei von neun erreichten ein höheres Alter. Auch von den acht Blutern des kürzlich von v. Domarus mitgeteilten Stammes starben fünf in der ersten Lebensdekade. Es sei noch bemerkt, daß unser Patient periodische Schwankungen inbezug auf Jahreszeiten nicht bemerkt hat. Diese Angaben decken sich mit denen von Opitz.

ad. 4. Nachdem zuerst Merzbacher u. Schloeßmann auf den familiären Typ der Hämophilie hingewiesen hatten, ist

dieser bestätigt worden von Kubànyi, Opitz, Fonio, v. Domarus. Wir verstehen unter familiärem Typ die Tatsache, daß die Hämophilie bei den einzelnen blutenden Familienmitgliedern in ähnlicher Weise auftritt und zwar hinsichtlich 1. des klinischen Krankheitsbildes, 2. des zeitlichen Beginnens und 3. des Verhaltens der Blutgerinnungszeit. Allgemein gesehen können die klinischen Erscheinungen sich innerhalb der Familien einmal schwer und bei anderen leicht äußern. Aber es lassen sich noch genauere Unterschiede feststellen, je nach Fehlen oder Vorkommen von Gelenkblutungen, spontanen inneren Blutungen, oder besonderer Heftigkeit und Hartnäckigkeit der traumatischen Blutungen. In dem hier beobachteten Stamm zeichnen sich alle Bluter durch das frühzeitige Auftreten von Gelenkblutungen aus. Auch sind die inneren Blutungen von seltener Heftigkeit sowohl bei dem Patienten wie bei dessen noch lebenden Neffen.

Die auffallende Tatsache des familiären Typus der Hämophilie, die, wie wir weiter unten verfolgen werden, besonderes theoretisches Interesse besitzt, steht vielleicht in einem Zusammenhange mit dem konstitutionellen Typus der Hämophilen überhaupt. Schon Grandidier, der die ersten größeren Arbeiten über Hämophilie im Jahre 1877 veröffentlicht hat, beschreibt die Konstitution der Bluter wie folgt:

„Ihr Habitus zeigt allerdings insofern manches Besondere, als sie oft blonde oder hellbraune Haare bei blauen Augen oder umgekehrt schwarze Haare und Augen haben. Die Haut erscheint dünn, fein, weiß, zuweilen wachsartig, oft eigentümlich rot durchschimmernd, mit sichtbar entwickelten Venen, was ihnen ein blühendes Aussehen gibt, das mit den schwarzen Haaren und Augen grell kontrastiert. Die Zähne werden gewöhnlich als sehr weiß angegeben, selten sind sie kariös. Das Zahnfleisch ist in der Regel gesund. Gewöhnlich arten die Bluter hinsichtlich der Statur, Konstitution und der Farbe der Augen und Haare auf die Mutter, seltener auf den Vater. Bei Salter und Mutzenbecher hatten alle Kinder, welche der Mutter ähnlich waren, die helle Farbe der Augen und Haare sowie die floride Konstitution derselben und waren Bluter, dagegen die dem Vater ähnlichen nicht bluteten. Bei Schrey hatten die blutenden Söhne braunes Haar, braune Augen, sanguinisches Temperament und hohe schlanke Staturen, der einzige Nichtbluter dieser Familie dagegen war von kleiner Statur und hatte hellblonde Haare und blaue Augen. Umgekehrt verhält es sich bei der von Henschel beschriebenen amerikanischen Familie, wo alle wirklichen Bluter blaue Augen und blonde Haare hatten, während der einzig frei bleibende Sohn schwarzes Haar und dunkle Augen zeigte. Konstanter sind die Angaben über die geistigen Fähigkeiten der Bluter, welche sehr häufig als vorzüglich geschildert werden. Heller und aufgeweckter Verstand, leichte Auffassung,

gutes Gedächtnis, Witz, mancherlei Talente, namentlich zu Musik und Mechanik wurden oft angetroffen."

Es sind nun wiederholt für zahlreiche Bluter Angaben gemacht worden, die sich nicht mit denen von Grandidier decken. Ich verweise hierzu auf die Zusammenstellung von Opitz. Unser Patient zeigt im Habitus wenig Übereinstimmendes mit den oben geschilderten Körperformen. Das einzige ist vielleicht das „blühende Aussehen", durch das der Patient bei oberflächlicher Betrachtung gezeichnet ist. Aber dieser Eindruck entsteht nicht wie bei Grandidier durch den Kontrast von Haar-, Augen- und Hautbeschaffenheit, sondern durch das gute Fettpolster und die rosige Haut. Diese ist zwar dünn, aber das rosige Aussehen geht vielleicht ebenso sehr auf die hohen Erythrocytenwerte und den erhöhten Blutdruck zurück. In Übereinstimmung mit der Beschreibung von Grandidier wird allerdings zweierlei vom Patienten mit Sicherheit angegeben. Er und ebenso der noch lebende Bluter sind beide nach der Mutter sowohl in Körperbau als auch Charakter geartet. Schloeßmann konnte jedoch an seinem großen Material die Vererbung des Habitus von der Mutter auf die blutenden Söhne nicht immer bestätigen. Das Gleiche gilt für den zweiten Punkt; der Patient zeigt leichte Auffassung, hat mancherlei Interessen, in der Unterhaltung ist er lebhaft und witzig und auch sein musikalisches Talent ist recht ausgeprägt.

Zum Abschluß sei noch auf die Angaben von Niekau und Opitz hingewiesen, die ein hohes Geburtsgewicht der Bluterkinder anhand einiger Fälle angeben.

Alle diese Beobachtungen sind nicht einheitlich oder nicht zahlreich genug, um sichere Schlüsse zuzulassen. Nach den weiter unten ausgeführten Theorien besteht gleichfalls keine zwingende Annahme für eine Koppelung des hämophilen Faktors mit anderen Genen; aber die mitgeteilten Erscheinungen betreffs der Konstitution sind doch immer wieder aufgefallen, und daher möchte ich in diesem Zusammenhang auf die letzthin von Curtius für andere Erbkrankheiten gemachten Äußerungen hinweisen:

„Sicherlich spielen auch echte genetische Koppelungserscheinungen eine Rolle: Erinnern wir uns an die Tausende krankhafter Mutationen des Menschengeschlechts und andererseits an die geringe Zahl von Chromosomen, die zur Beherbergung der zahlreichen Gene verfügbar sind, so ist es selbstverständlich, daß verschiedene Erbmerkmale, die primär gar keine ursächliche Beziehung haben, nebeneinander vorkommen; man denke an die Korrelationen zwischen hämolytischem Ikterus und Turmschädel, Defekt des Daumennagels und der Patella usw."

Der vordem berichtete familiäre Typ der Hämophilie hat Erklärungsversuche erfahren, die ihrerseits wieder befruchtend auf das ganze Hämophilieproblem eingewirkt haben. Damit wenden

wir uns den theoretischen Grundlagen und Anschauungen der Hämophilie zu.

Nach der zuerst von K. H. Bauer aufgestellten Ansicht denken wir uns den rezessiven Erbfaktor Hämophilie an das Geschlechtschromosom x gebunden. Diese Theorie ist entgegen allen anderen früheren Erklärungsversuchen imstande, den Erbgang fast restlos zu erklären. Weder in der älteren Literatur noch in den nach Aufstellung der Bauerschen Theorie neu veröffentlichten Fällen finden sich Abweichungen oder Ausnahmefälle, die den gefundenen Regeln nicht entsprächen. Da ich später noch darauf zurückkomme, seien hier kurz nur die praktisch wichtigen Ergebnisse, die aufgrund dieser Theorie gefunden werden konnten, wiederholt. Wir betrachten folgende Möglichkeiten:

1. Ein erbgesunder Mann heiratet eine phänotypisch gesunde aber genotypisch kranke Frau, einen sogenannten Konduktor, der in bezug auf seine Geschlechtschromosomen heterocygot ist, also ein gesundes und ein krankes x-Chromosom besitzen muß. Die zu erwartenden Töchter aus diesen Ehen werden zu 50% wieder Konduktoren, die Söhne zu 50% Bluter sein.

2. Eine erbgesunde Frau heiratet einen Bluter; dieser kann nur sein krankes x-Chromosom vererben. Aus solchen Ehen sind alle Söhne erbgesund; denn sie erben nur ein gesundes x-Chromosom der Mutter. Dagegen müssen alle Töchter Konduktoren sein; denn sie erben eines ihrer x-Chromosomen vom Vater.

3. Ein Bluter heiratet einen Konduktor. Die Söhne sind zur Hälfte Bluter, zur Hälfte gesund. Die Töchter sind zur Hälfte Konduktoren, zur Hälfte manifest krank.

Lediglich im letzten Punkt liegen für die Theorie einige Schwierigkeiten. Es sind nämlich bisher mit Sicherheit manifest kranke Frauen, also Frauen mit echten hämophilen Erscheinungen, nicht beobachtet worden. Allerdings dürfen wir uns nicht auf die ältere Literatur verlassen. Schildert doch Grandidier 1877 48 Fälle weiblicher Hämophilie unter 657 Blutern seines Materials. Marchand gibt in seinem Handbuch im Jahre 1912 die Zahl der Todesfälle an Hämophilie nach folgendem Verhältnis an: Mann zu Frau wie 13 zu 1. Jedoch spätere Nachforschungen vor allem von Bulloch u. Fildes, Bucura, Klug, Lenz, Schloeßmann, Naegeli haben dann zur Ablehnung der als weibliche Hämophilie beschriebenen Fälle geführt. Warum wurde nun die weibliche Hämophilie so oft beschrieben, zum Teil noch in neuerer Zeit? Ich fasse die Beantwortung in folgenden Punkten zusammen:

1. In den hämophilen Familien, die mehrfach erbwissenschaftlich durchforscht wurden, herrscht bei einzelnen Mitgliedern in der Erkenntnis, an einer interessanten Krankheit zu leiden, die Sucht, sich oder ihre Verwandten als Bluter hinzustellen.

2. Viel Verwirrung hat eine falsche Auffassung des Begriffes Hämophilie und unscharfe Abgrenzung gegenüber anderen hämorrhagischen Diathesen gestiftet, sei es infolge mangelnden Wissens über die einzelnen Krankheiten namentlich bei älteren Fällen, sei es infolge lässiger Beobachtung und Durchforschung der Einzelfälle. Auch bei unserem Patienten wurde früher das wichtige Merkmal der Blutgerinnungszeit nie bestimmt, obwohl sich der Patient mehrmals in größeren Kliniken, sogar Universitätskliniken, aufgehalten hat. Hier lag die Diagnose allerdings klinisch recht klar, aber in schwierigeren Fällen machen fehlende Blutanalysen die Mitteilung wertlos. (Vergl. hierzu die Fälle von Wittkower, Bauer und Wehefritz, v. Bernuth.)

3. Die Hämophilie unterliegt Verwechselungen mit wirklich sehr nahe stehenden Krankheiten, die auch heute noch nicht einheitlich geklärt sind, und die ich eingangs erwähnt habe. Ferner kommen Kombinationsfälle von Purpura und Hämophilie vor, wie sie Opitz beschrieben hat.

4. Das tatsächliche Auftreten leichter Blutungsneigung bei Konduktoren ist vielleicht der wesentlichste Punkt zur Erklärung der fälschlich beschriebenen weiblichen Hämophilie.

Nach zahlreichen Beobachtungen können bei Konduktorenfrauen Äußerungen ihrer latenten Erbanlagen in Form von Zahnfleisch- und Nasenbluten, starker und langdauernder Periode oder starker Entbindungsblutungen vorkommen. Immer fehlen Gelenkblutungen, innere Blutungen und Verblutungstode. Dagegen wird sehr häufig eine verzögerte Gerinnungszeit gefunden, selbst da, wo die vorher erwähnten klinischen Symptome fehlen. Schloeßmann stellt weiterhin fest, daß die Gerinnungszeit bei den Konduktoren dem jeweiligen familiären Typ entspricht. Er sowie neuerdings Roskam nehmen an, daß eine Gerinnungsstörung bei einer Frau innerhalb eines hämophilen Stammbaumes ihre Konduktoreigenschaft wahrscheinlich macht.

Bei all diesen Konduktorenfrauen, ob sie Störungen bei der Blutgerinnung zeigen oder nicht, handelt es sich aber stets um heterocygote Individuen, bei denen das gesunde x-Chromosom den kranken Paarling, der die recessive hämophile Anlage trägt, überdeckt. Daher sind wir weder theoretisch noch nach obigen Ausführungen aus der Praxis heraus berechtigt, solch heterocygote Konduktorenfrauen als Bluterinnen überhaupt zu bezeichnen (Naegeli).

Wirklich homocygot kranke Frauen mit zwei kranken x-Chromosomen können, wie bereits erwähnt, lediglich aus einer Ehe zwischen einem Bluter und einem Konduktor stammen. Hier beginnt eine neue Schwierigkeit; denn derartige Ehen sind sehr selten mitgeteilt worden. Ältere Fälle, auf die sich auch K. H. Bauer in den weiter unten erwähnten Ausführungen stützt, sind für diese

wichtige Frage nicht zuverlässig genug und teilweise von anderen Autoren völlig abgelehnt worden. Weitere Fälle von Bluter-Konduktorenehen scheiden für unsere Betrachtungen aus, da sie ohne Nachkommen geblieben sind. Nach Ansicht einiger Erbforscher, Siemens, Lenz, muß daher die Frage des Entstehens von Bluterinnen aus Mangel an Material offen gelassen werden, bzw. besteht noch die Möglichkeit, bei weiterer Beobachtung von Bluter-Konduktorenehen einmal eine wirkliche weibliche Hämophilie zu entdecken. In neuerer Zeit hat Kubànyi einen Stammbaum mitgeteilt, bei dem aus einer ziemlich sicheren Bluter-Konduktorenehe drei sichere Konduktoren-Töchter und ein blutender Sohn hervorgingen, während eine Bluterin nicht auftrat. Ein zweiter Fall desselben Autors erscheint mir nicht zulässig, da Verwandtenehen innerhalb des Stammes die Übersicht erschweren. Ein vereinzelter Fall kann uns natürlich auch nicht viel weiter führen, immerhin erhärtet auch dieser die zuerst von K. H. Bauer aufgestellte Zusatztheorie, nach der hämophile Frauen überhaupt nicht existieren können. Bauer nahm an, daß bei der Hämophilie ein festgekoppelter Block von Geschlechts-Hämophilie- und Letalfaktor vorliegt. Da bei Annahme eines Letalfaktors, der an das x-Chromosom gebunden ist, aber auch xy-Individuen, sofern sie belastet sind, lebensunfähig sein müßten, es mithin überhaupt keine Bluter geben könnte, hat der Autor eine quantitative Wirkung des Faktors angenommen, sodaß der Letalfaktor Hämophilie nur bei doppeltem Auftreten lebensvernichtend wirkt, während ein einfaches krankes x-Chromosom nicht genügend Kraft hat, seine tödliche Wirkung zu entfalten.

Zur Begründung seiner Ansicht führt Bauer aus, daß durch den familiären Typus der Erbkrankheit eine quantitative Wirkung des Faktors Hämophilie von vornherein neben seiner qualitativen anzunehmen sei. Diese Schwankungen in der Manifestation sind für andere besonders auch recessiv geschlechtsgebundene Leiden bekannt geworden, so bei der Aplasia axialis extracorticalis, der Rot-Grün-Blindheit, der Atrophia nervi optici, dem erblichen Nystagmus. Ferner bezeichnet Goldschmidt aufgrund seiner Untersuchungen die Erbfaktoren als Substanzen bestimmter Qualität und Quantität. Neuerdings gibt v. Verschuer folgende Darstellung:

„Wir können uns heute nicht mehr mit der einfachen Feststellung irgendeines Mendel'schen Erbfalles zufrieden geben, daß wir vor allem nach der Art der Äußerung eines Leidens bei den einzelnen Mitgliedern der Familie fragen. Durch Vergleich der Familienbefunde mit den Erfahrungen an Zwillingen erhält man einerseits ein vollständiges Bild von Umfang und Art der peristatischen Veränderlichkeit, andererseits wird man beurteilen lernen, ob die intrafamiliäre Variabilität das Ausmaß der Umweltwirkungen überschreitet."

Zur Kennzeichnung der variierenden Wirkung eines bestimmten Gens schlägt der Verfasser die Einführung der Begriffe Penetranz, Expressivität und Spezifität der Gene vor. Penetranz bezeichnet den Prozentsatz der Fälle, in denen das betreffende Gen sich überhaupt in einem bestimmten Merkmalsträger phänotypisch manifestiert. Expressivität ist der Grad der Ausprägung des Merkmals bei Individuen, bei denen es sich manifestiert hat. Spezifität bezeichnet die spezifische Lokalisation und typische Ausdehnung bei Zunahme der Genmanifestierung und bestimmte morphologische Gestaltung der Genmanifestierung.

Der Ausdrucksweise von v. Verschuer folgend, liegt der Hämophilie also ein Gen von hoher Penetranz und schwankender Expressivität bei typisch auftretender Spezifität zugrunde. Inwieweit man hier die Expressivität der quantitativen Wirkung nach Bauer und Goldschmidt gleichsetzen kann, sei dahingestellt. Es folgt aber aus diesen Betrachtungen, daß die Annahme einer quantitativen Wirkung für den hämophilen Letalfaktor berechtigt ist, so daß das grundsätzliche Fehlen weiblicher Bluter wahrscheinlich gemacht werden kann. Daher haben sich auch die meisten Erbforscher zu der Theorie von K. H. Bauer bekannt, die zusammenzufassen ist in die beiden Sätze:

Der Hämophiliefaktor ist ein geschlechtsgebundener, rezessiver Letalfaktor. Er ist in heterocygoter Form ein bedingter, in homocygoter ein unbedingter Letalfaktor.

Unter Verzicht auf die älteren Theorien, die durch K. H. Bauer als widerlegt betrachtet werden können, erwähne ich die von G. Just vertretene Auffassung, die sich auf die Erscheinungen der multiplen Allelie stützt. Just nimmt überhaupt keinen eigentlichen Erbfaktor Hämophilie, sondern eine Genmutation einer normalen Erbanlage an — vielleicht des Gens „Blutgerinnung", das schon Bauer an das Geschlechtschromosom gebunden angenommen hat —.

Ich gebe ein kurzes Referat der Ausführungen von Just. Es sei in einem beliebigen heterocygoten Individuum A_1 der normale Erbfaktor und A_2 ein mutiertes alleles Gen, das in seiner Quantitätsdifferenz gegenüber dem normalen A_1 so gering verändert sei, daß die beiden allelen Gene noch in weitem Ausmaße zu gemeinsamer Reaktion befähigt sind, wobei das Resultat sich allerdings bereits vom normalen Endzustand der Entwicklung, wenn auch nur geringfügig, unterscheidet. In einem zweiten heterocygoten Individuum $A_1 A_4$ sei A_4 so stark verändert, daß keine Möglichkeit mehr zu gemeinsamer Reaktion der beiden Gene besteht, so daß der Vorgang allein von A_1 beherrscht wird und das Endresultat mit dem normalen übereinstimmt. Das Gen A_4 würden wir rezessiv nennen, während A_2, das sich im heterocygotischen Zustande manifestiert, dominant zu nennen wäre. Das Gen A_2 hat also eine höhere Valenz, was nicht mit Krankheitsvalenz zu verwechseln ist.

Bei der Hämophilie handelt es sich um Vorgänge mit hoher Umweltsunabhängigkeit, daher macht das Vorkommen verschiedener Typen konstant in einzelnen Familien verschiedene Genvalenzen unabweislich. Diese entstehen durch mehr oder minder starke Mutationen des normalen Gens. Bei einer schweren Hämophilie ist das Gen demnach sehr stark verändert und in einer solchen Familie würden die Konduktorenfrauen keine von den oben beschriebenen leichten Blutungserscheinungen zeigen dürfen, da das krankheits-erzeugende Gen von dem normalen Allel so weit entfernt ist, daß keine gemeinsame Reaktion mehr möglich ist. In Fällen leichter Hämophilie ist umgekehrt die Genmutation gering und die heterocygoten Frauen müßten hier leichte Blutungssymptome zeigen, da das kranke Gen mit dem gesunden noch etwas gemeinsam wirken kann.

Ich habe daraufhin die vorhandene Literatur durchgesehen und nur bei Schloeßmanns Untersuchungen in Württemberg ausreichend beschriebene Fälle von typisch leichter Hämophilie gefunden. In vier derartigen Familien sind nun tatsächlich auffallenderweise stets „blutende" Frauen beschrieben worden, während in den Familien mit schwerer Hämophilie bei Schloeßmann niemals Blutersymptome bei Konduktorenfrauen oder gar Bluterinnen aufgetreten sind, obwohl gerade dieser Autor sicher nach derartigen Symptomen gefahndet hat.

Von den früher angegebenen Stammbäumen sollen die meisten nicht in Betracht gezogen werden, da die Angaben allgemein zu unsicher sind und nicht mit besonderem Nachdruck nach Blutungssymptomen bei der Frau gesucht wurde. Die meisten gut durchforschten Stammbäume sind Fälle von schwerer Hämophilie und nach Angaben der neueren Autoren fehlen Blutungserscheinungen bei Frauen.

Von älteren Fällen erwähne ich den Stammbaum von Riebold. Die Hämophilie trat in der Familie stets sehr leicht auf, und es werden verschiedentlich weibliche „rudimentäre" Bluter erwähnt. Infolge von Verwandtenheirat kommen zwei solcher Bluterinnen mit je einem leichten Bluter aus derselben Familie zusammen, also zwei vermutliche Bluter-Konduktorenehen, bei deren Kindern die Söhne zum Teil hämophile Erscheinungen zeigen, und von deren Töchtern eine an Nabelblutung, die andere an inneren Blutungen stirbt und eine dritte an rudimentären Blutungserscheinungen gelitten hat. Könnte man diesen Fall durch genaue klinische Untersuchung der Nachfahren einwandfrei als Hämophilie erweisen, so wäre er eine ausgezeichnete Stütze für die Anschauung von Just.

Im Gegensatz dazu sei auf die Mitteilung von Niekau hingewiesen, wo die Mutter der recht schwer blutenden Kinder selbst sehr stark an Entbindungsblutungen und Blutverlusten bei den Menses litt. Die Arbeit von W. Schultz ist nicht zu verwerten, weil nicht ersichtlich, ob eine schwere Form der Hämophilie

vorlag, auch fehlt die Prüfung der Gerinnungszeit. Mehrfaches Vorkommen von Blutungserscheinungen bei Frauen wird berichtet.

In dem hier mitgeteilten Fall habe ich ausdrücklich nach Blutungssymptomen der Konduktoren gefragt. Sie sind nie beobachtet worden; ich verweise auf die Anamnese.

Dieses spräche im allgemeinen für die Richtigkeit der Anschauung von Just. Es soll noch erwähnt werden, daß seine Theorie auch außerhalb der Hämophilie anzuwenden ist und z. B. eine gute Erklärung für die Tatsache abgibt, daß die dominanten Erbanomalien relativ leicht, die rezessiven relativ schwer verlaufen. Ferner hat Lenz für das erbliche Augenzittern entsprechende Angaben gemacht.

Das wesentliche an den modernen Theorien der Hämophilie ist, daß das krankheitserzeugende Gen an das x-Chromosom gekoppelt zu denken ist, und daß aus dieser durch Bauer sicher begründeten Kenntnis heraus praktisch wichtige Resultate folgen. Die Nutzanwendung kommt vor allem der Prophylaxe zugute, da in der Eheberatung für die möglichen Kombinationen der Eltern die Belastung der Nachkommenschaft vorauszusagen ist. Am einfachsten liegen die Verhältnisse bei der Ehe Bluter — gesunde Frau. Die Söhne sind alle erbgesund. Auch die Töchter sind äußerlich gesund, aber Konduktoren. Darin liegt natürlich eine gewisse Gefahr; denn da weder bei Söhnen noch bei den Töchtern manifeste Erkrankungen auftreten, wird der Eindruck erweckt, als ob das Erbleiden in der Familie erloschen sei. Aufklärung und Anlegung erbbiologischer Karteien durch Gesundheitsbehörden sind bei solchen Ehen ungemein wichtig. Andererseits ist meiner Ansicht nach die große Reihe wenigstens äußerlich gesunder und erbgesunder Nachkommen Grund genug, eine solche Ehe nicht zu verhindern. Sterilisation der Bluter kommt eben der Krankheit wegen nicht in Frage. In einem Volk, das wie das unsere reichlichen Nachwuchs so sehr nötig hat, wäre die Fortpflanzungsausschaltung eines Mannes, wie z. B. unseres Patienten, vom bevölkerungspolitischen Standpunkt nicht gutzuheißen, zumal es sich häufig um geistig hochwertige Menschen — nach Grandidiers Konstitutionstypen — handelt. Schwieriger ist die Entscheidung bei den Töchtern, die stets Konduktoren sind. Für sie käme Fernhaltung von der Ehe bezw. die Sterilisation in unten geschildertem Rahmen in Betracht.

Nicht so klar liegen die Verhältnisse der Nachkommen aus Ehen zwischen gesundem Mann und Konduktor, einer Ehekombination, die in vielen hämophilen Stammbäumen die häufigste ist. Die Kinder sind zu 50 % Bluter bezw. Konduktor. Man könnte hier eine Sterilisation bezw. Eheverhütung der Konduktorenmutter vertreten. Vielleicht mit der Einschränkung, Frauen, die aus Familien mit typisch leichter Hämophilie stammen, zur Ehe zuzulassen. Bestimmend wird hier das sozial-hygienische Moment sein. Die

Leicht-Hämophil-Kranken belasten Familie und Staat nur verhältnismäßig wenig; denn sie sind häufig in der Lage, ihrem Beruf nachzugehen und selbst wenn sie im beruflichen Wettkampfe, infolge ihrer Krankheit nicht mithalten können, sind sie doch meist imstande, sich selbst zu helfen, und selten bedürfen sie des Aufenthaltes in Siechenhäusern, Krankenanstalten oder der besonderen Pflege im Haushalt der Familie. Bis zu einem gewissen Grade gilt dies sogar für die Schwer-Hämophil-Kranken; von ihnen stellen diejenigen, die früh sterben, und das sind die meisten, auch nur eine geringe Belastung dar, und von denen, die ein höheres Alter erreichen, ist auch ein Teil noch arbeitsfähig und findet sich, was verschiedene Autoren bestätigen, mit den Folgen der Krankheit mit bewundernswürdiger Energie ab. Vielleicht ist die vielfach gefundene positiv-optimistische Einstellung dieser Schwerkranken ein Teil ihrer hämophilen Konstitution. Ein schönes Beispiel bietet unser Patient, der trotz seiner frühzeitig einsetzenden Gelenkveränderungen, trotz eines beruflichen Mißerfolges vor wenigen Jahren in der wirtschaftlich jetzt so schweren Zeit für sich und die Seinen bis zum heutigen Tage ein auskömmliches Gehalt zu verdienen imstande war!

Ich gebe hier noch ferner das Beispiel eines mir bekannten Arztes mit schwerer Hämophilie, auf dessen nähere Krankengeschichte ich leider verzichten muß, der an weitgehenden Veränderungen der Gelenke bis zur völligen Versteifung und häufigen inneren Blutungen leidet, und doch versieht er im Alter von etwa 50 Jahren noch seine Landpraxis.

Natürlich darf nicht übersehen werden, daß es auch viele Bluter gibt, die infolge ihrer häufigen und heftigen Blutungen oder deren Folgen von Jugend an arbeitsunfähig und hilfsbedürftig sind. Ferner ist die Zeugung früh sterbender Kinder weder für die Gemeinschaft noch für den Einzelnen wünschenswert. Deshalb sollte man höchstens den Konduktorenfrauen aus Familien mit leichter Hämophilie die Ehe gestatten. Leider besitzen wir noch kein Mittel, bei Töchtern aus Konduktorenehen und auch bei Schwestern der Bluter ihre latente Anlage zu erweisen oder sie mit Sicherheit für gesund zu erklären.

Am meisten Aussicht, die Konduktoreneigenschaft zu erkennen, hat die Methode der Blutgerinnungsprüfung. Nach Schloeßmann sollen Konduktoren eine Gerinnungsverzögerung des Blutes zeigen. Er gibt aber selbst an, daß eine normale Gerinnungszeit die Konduktoreneigenschaft noch nicht ausschließt. Andere Störungen, die sowohl den Bluter als auch den Konduktor kennzeichnen sollen, konnten von späteren Untersuchern nicht gefunden werden. So ist der Mangel an trypanociden Substanzen im Blute abgelehnt worden von Werner und Hartmann; Wittkower; Traum, Schaaff und Linden; Fujii, der erhöhte Fluorgehalt des Blutes von May und Hoff; Feissly, Fried und Oehrli; Brandes; Fujii. Unsicher sind die Angaben über die be-

schleunigte Senkungsgeschwindigkeit und über die erhöhte Resistenz der roten Blutkörperchen, über die Erhöhung der Kochsalzwerte im Blute und die Blutgruppenzugehörigkeit.

Es ergibt sich also vorläufig zur Erkennung der latenten Hämophilie wenig Sicheres, und die Eigenschaft einer Frau als Konduktor wird sich in Zweifelsfällen erst mit der Geburt eines hämophilen Sohnes erweisen. Dann wäre zur Verhütung weiterer Geburten eine Sterilisation am Platze, besonders bei schweren Bluterfällen.

Kürzer kann die Frage der Bluter-Konduktoren-Ehen abgetan werden. Hier sind bei Annahme der Möglichkeit des Bestehens von Bluterinnen dreiviertel oder, falls der Letalfaktor besteht, zweidrittel der Kinder mit der Anlage behaftet. Diese Zahlen sind so hoch, daß eine Anzeige zur völligen Vermeidung der Nachkommenschaft besteht.

Wesentlich zu diesem ganzen Punkt erscheint mir die Einstellung der Betroffenen selbst zu ihrer Krankheit. Bei unserem Patienten fand ich eine freudige Zustimmung zu allen Maßnahmen, die fähig sind, das Leiden in seiner Familie auszurotten. Er begrüßte das Gesetz zur Verhütung des erbkranken Nachwuchses und will es auch durchaus für die Hämophilie angewandt wissen. Seine Tochter, die sich über ihre Eigenschaft als Konduktor im klaren ist, steht auf demselben Standpunkt; sie hat bisher auf eine Ehe verzichtet. Schon anders liegen die Verhältnisse bei der Schwester des Patienten (11), die nach Geburt von vier hämophilen Söhnen noch zwei weitere Kinder gebar. Da die ersten vier Söhne in jugendlichem Alter starben, ist der Wunsch, endlich einmal ein gesundes Kind zu besitzen, ja wohl verständlich. Von der Mutter als Einzelperson ist ein derartiger Trieb sogar positiv zu werten. Vielleicht bricht sich aber in der neuen Zeit die Erkenntnis Bahn, daß das Allgemeinwohl über die Wünsche des Einzelnen zu setzen ist.

Verständlich ist auch das in der Literatur wiederholt erwähnte Verhalten von Frauen, die ihre Erbkrankheit absichtlich verschweigen, entweder weil sie das Erbübel als eine Familienschande betrachten oder weil sie ihre Heiratsaussichten oder die ihrer Töchter nicht verschlechtern wollen. Abhilfe wäre hier möglich durch die Einführung eines Gesundheitspasses oder durch genaue Registrierung und Bestandsaufnahme der Erbkranken.

Nicht unerwähnt bleiben kann die Tatsache, daß neben der Dissimulation auch das Gegenteil wiederholt beobachtet wurde. Die Simulation der Krankheit, um sich interessant zu machen, wurde schon vorher erwähnt. Häufiger ist wohl die Simulation zum Zwecke der Befreiung vom Militärdienst (Klug). Hier könnte neben genauen Stammtafeln und Gesundheitspässen die klinische Untersuchung sichernd wirken.

Von bevölkerungspolitischem Interesse ist die gruppenweise Häufung von Krankheiten in einzelnen Gegenden. Die Ausbildung solcher „Bluternester", wie Schloeßmann sie treffend genannt hat, erweist dieser Autor als Folge der erblichen Versippung und Verwandtenheiraten, wie sie in abgelegenen Ortschaften üblich sind. Eine Parallele dazu findet sich bei Bauer in dem Beispiel eines kleinen abgelegenen Gebirgsdorfes im Departement de l'Isére, wo schließlich weitaus die größte Mehrzahl der Dorfbewohner Polydaktylie aufwies, bis mit Anschluß des Dorfes an eine große Verkehrsstraße mit der Inzucht auch die Polydaktylie schwand. In hämophilen Stammbäumen ist häufig Verwandtenheirat und Inzucht beschrieben worden, so für die großen Bluterfamilien Mampel aus Heidelberg, aus Tenna in Graubünden und für zahlreiche Bluterfamilien Württembergs. Auch in der von M. Fischer aufgestellten Stammtafel der hämophilen Fürsten Europas spielt Inzucht eine große Rolle, ferner in den Fällen von Fonio und Kubànyi.

Zur Verhütung von Verwandtenehen wäre Aufklärung dringend erforderlich. Ob damit allein viel erreicht werden kann, ist fraglich; denn Nachkommen aus bekannten Bluterfamilien werden häufig als Ehekandidaten von gesunden Familien aus abgelehnt werden, und so sind dann die belasteten Personen eben auf ihresgleichen angewiesen. Dazu kommt noch, daß gerade in Blutersippen die Krankheit zu einer Gewohnheit geworden ist, und mit einem gewissen Fatalismus werden Ehen geschlossen und das Auftreten kranker Nachkommen hingenommen (Schloeßmann).

Die eugenische Arbeit ist bei der Hämophilie erschwert durch die Versteckheit des pathologischen Zustandes bei den Konduktoren. So ist Latentbleiben der Hämophilie durch drei oder vier Generationen und dann plötzliches Wiederhervorbrechen mehrfach beschrieben worden. Aus all diesen Gründen muß daher eine Erfassung der Bluterfamilien vom Staate aus angestrebt werden. Das gleiche gilt allgemein auch für die anderen Erbkrankheiten, umsomehr, je häufiger sie auftreten. E. Fischer, Lenz, von Verschuer u. a. fordern, daß Erbgesundheitsämter Karteien führen sollten und Erbkliniken eingerichtet werden, um schließlich zu einer erbbiologischen Bestandsaufnahme des deutschen Volkes zu kommen. Nach solchen systematischen Forschungen erst wird es möglich sein, den Umfang der Belastung innerhalb des Volkskörpers festzustellen.

Für die Hämophilie ist auch gerade dieses Problem von Interesse. Nach Lenz kommt die Bluterkrankheit keineswegs überall vor. Rosin schreibt, daß die Krankheit in Deutschland, England, Frankreich, Nordamerika und Schweiz häufiger sei als in anderen Ländern. Schloeßmann nimmt sogar an, daß die Hämophilie außerhalb Europas nicht vorkommt, es sei denn, daß sie durch Einschleppung europäischen Blutes dorthin gelangt sei.

Im Gegensatz dazu betonen Chevallier und Goldberg, daß die Häufigkeit der Hämophilie in den einzelnen Ländern nur darauf beruhe, daß die Krankheit eben in diesen Ländern gründlich durchforscht sei. Für diese Ansicht spräche auch die Mitteilung von Fujii über das Vorkommen der Hämophilie in Japan. In diesem Zusammenhang seien noch die neueren Arbeiten von Kubànyi aus Ungarn, von Muir aus Südafrika und von Brito Foresti aus Südamerika als Beispiele für das regionäre Vorkommen erwähnt.

Lassen wir die Frage der Häufigkeit und Ausbreitung innerhalb der Rassen und Länder zunächst unentschieden. Sicher ist, daß die Krankheit, einmal aufgetreten, von selbst nicht wieder verschwindet. Ein von der Krankheit selbst hervorgerufener Auslesefaktor ist zwar durch die Frühsterblichkeit der Bluter gegeben. Aber für die Weiterausbreitung sind die Konduktoren wesentlicher. Sie verhindern durch Unkenntnis ihres verborgenen Leidens, durch Dissimulation oder Gleichgültigkeit eine negative Auslese. Daß die Hämophilie ohne unser positives Zutun nicht erlischt, ist auch zu beweisen durch mehrere Stammbäume, die wir schon über sechs bis sieben Generationen verfolgen können. Ich verweise auch auf die Berechnungen von v. Verschuer über die nur geringfügige Abnahme rezessiver Erbleiden bei alleiniger Ausschaltung der Merkmalsträger in allen Generationen. Unter diesen Bedingungen hätten wir noch in der hundertsten Generation 2 % Konduktoren und 0,01 % Bluter der gesamten Nachkommenschaft zu erwarten.

Zum Schluß fasse ich noch einmal zusammen, welche Fragen durch systematische Arbeit der geforderten Erbgesundheitsbehörden für die Hämophilie geklärt werden könnten:

1. Ausbreitung und Häufigkeit der Hämophilie
2. Aufstellung einer Belastungsstatistik in erbbiologischer Hinsicht
3. Umfang der Belastung von Staat und Familie durch Arbeitsunfähige und Hilfsbedürftige
4. Prüfung der Blutgerinnungszeit und anderer klinischer Symptome an großem Material zur Verwertung für die Feststellung von Konduktoren
5. Letzte Klärung der Erbregeln; die Frage der weiblichen Hämophilie und besondere Beachtung der Ehen zwischen Hämophilen und Konduktoren
6. Aufzeichnung der hämophilen Konstitutionen
7. Neuauftreten von Mutationen.

Wir sehen also, daß solche Erbgesundheitsbehörden neben ihrer direkten beratenden und vorbeugenden Tätigkeit uns manche praktisch und theoretisch wertvolle Aufgaben lösen könnten. Die Arbeit ist zwar langwierig und mühselig, aber es ist Arbeit am Einzelnen zum Nutzen des Ganzen.

Literaturnachweis

Für die gesamte ältere Literatur verweise ich auf die Angaben in den Werken von Bauer, Schloeßmann und Opitz.

Battignani, C.: La cura dell'emofilia coll'ormone ovario. Riv. Clin. med. 34. 236. 1933.

Bauer, K. H.: Zur Vererbungs- u. Konstit.-Pathologie d. H. Dtsch. Zschr. f. Chir. 176, S. 109, 1922. Lit.!

Bauer und Wehefritz: Gibt es eine H. beim Weibe? Arch. f. Gynäk. 121, S. 462. 1924 u. 129 H. 1. 1929.

Baur, Fischer, Lenz: Menschl. Erblichkeitslehre u. Rassenhyg. J. F. Lehmann München 1927.

v. Bernuth: Über Kapillarbeobachtungen bei H. Arch. f. klin. Med. 152. 1926.

Birch, C. L.: Hemophilia. Journ. Americ. Med. Assoc. 99. S. 1566. 1932.

Brandes, W.: Über d. angebl. Anwesenheit v. Fluor i. Blut d. Hämophilen. Z. klin. Med. 119. S. 504. 1932.

Breckoff: Monschr. f. Kinderheilkunde. 28. 1924 II.

Brito Foresti, C.: Familiäre H. An. Fac. Med. 16. S. 424. 1931.

Chevallier, P. u. Goldberg, R.: Les hémophilies. Rev. Méd. 48. S. 126. 1931.

Curtius, Fr.: Korrelationen i. d. Erbpathologie d. Nervensystems. Med. Welt. 8. S. 468. 1934.

v. Domarus, A.: Z. Kenntnis der H. Klin. Wschr. 1931. S. 446.

Feissly, R.; Fried; Oehrli: H. und Blutfluor. Ref. Congr. Zbl. ges. inn. Med. 62. S. 230. 1931.

Fischer, Eugen: Die Fortschritte der menschl. Erblehre als Grundlage eugenisch. Bevölkerungspolitik. D. med. Wschr. 1933 II. S. 1069.

Fischer, Max: H. u. Blutsverwandtschaft. Zschr. f. d. ges. Anat. II. Abt. Konstit.-Lehre 16. S. 502. 1932.

Fonio, A.: Bericht über einen neuen h. Stammbaum i. Kanton Graubünden. Verh. Schweiz. naturforsch. Ges. 1932. S. 424.

— Der neue Stammbaum Pool-Pool aus Soglio. Graubünden. Z. klin. Med. 125. S. 129. 1933.

Fujii, Omoshi: Studien über H. Mitt. med. Ges. Tokio 47. S. 206. 1933. Ref. Congr. Ztrbl. ges. inn. Med. 74. S. 154. 1934.

Grant: On haemophilia and its treatment. Lancet 1904. S. 1279.

Heyter: Kasuistische Beiträge zur H. In. Diss. Kiel 1913.

Hirschfeld, H.: Lehrbuch d. Blutkrankheiten 1928. S. 210.

Hoff, F. u. May, F.: Zur Frage der H. und des Blutfluors. Z. klin. Med. 112. S. 558. 1930.

v. Jagić, H. u. Klima, R.: Zur Klinik der hämorrhagischen Diathesen. Münch. med. Wschr. 81. S. 433. 1934.

Just, G.: Multiple Allelie. Arch. f. Rassen- u. Gesell. biol. 24. S. 209. 1931.

Klug, W.: Dtsch. Zschr. f. Chir. 199. S. 145. 1926.

Kortzeborn: Nateinabehandlung u. chirurg. Indikationsstellung bei der H. Chirurg 2. S. 641. 1930.

Kreiner, W. M.: Natriumcitratanwendung b. H. Klin. Wschr. 1933 II. S. 1906.

Kubànyi, A.: Weitere Untersuchungen über Beziehungen zwischen H.-vererbung und Blutgruppencharakter. Klin. Wschr. 1931 I. 597.

Küstner, H. u. Schulz, H.: Klin. Wschr. 1934 I. S. 87.

Lawson, G. B.: A case of hemophilia treated by venesection. Journ. Amer. Med. Assoc. 98. S. 1443. 1932.

Lenz: Die Geschlechtsgebundenheit d. erblichen Augenzitterns. Arch. f. R. u. Gesellsch.biologie 26. S. 194. 1932.

Levit, S. G. u. Malkova: A new mutation in men. Hemophilia — a. J. Hered. 21. S. 73. 1930.

Loretto, C.: Il controllo biologico delle urine di emofilio. Monit. Endocrino logia 1. 20. 1933.

Muir, J.: Heredity in haemophilia in South Africa. J. med. Ass. S.-Africa. 2. S. 599. 1928. Ref. Congrzbl. f. ges. inn. Med. 53. 1929.

Naegeli, O.: Blutkrankheiten. 1931. S. 365. Lit.!

— Die Blutkrankheiten als Konstitutions- und Erbkrankheiten. Med. Welt 8. S. 465. 1934.

Niehans, P.: Vorläuf. Mitteilg. z. Behandlg. d. H. Schweiz. med. Wschr. 1930 I. S. 3033.

Niekau: Klin. Wschr. 1928 I. S. 590.

Opitz: Über H. Erg. inn. Med. 29. S. 628. 1926 I.-Lit.!

Rosin, H.: in Kraus, Brugsch. Spec. Path. u. Ther. inn. Krankh Bd. 8. 1920.

Roskam, J.: Le dépistage des saigneurs latents et petits saigneurs. Rev. belge. Sci. méd. 3. S. 549. 1931.

Schilling, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwendung. 1933.

Schittenhelm, A.: Lehrbuch der inn. Med.

Schloeßmann, H.: Die H. Neue Deutsche Chirurgie 47. 1930 (F. Enke, Stuttgart) Lit.!

— Geschichte d. H.: Klin. Wschr. 1928 II. S. 1577.

— Die H. in Württemberg. Arch. f. Rassen- u. Gesellsch.biologie Bd. 16. 1925. S. 29, 129, 276, 353. Lit.!

Schultz, W.: Zur Kenntnis der H. bei männl. u. auch weibl. Verwandt. Fol. haemat. 42. S. 310.

Timpe, O.: Störung d. Blutgerinnung infolge Fibrinogenmangels. Ztrbl. f. Chir. 61. S. 679. 1934.

Traum, E. G.; Schaaff, Linden: Beitrag zur Frage d. Konduktorenbestimmung in h. Familien. Klin. Wschr. 1931 I. S. 111.

v. Verschuer, O.: Allgem. Erbpathologie des Menschen. Erg. Path. 26. 1932.

— Vom Umfang der erblichen Belastg. i. deutsch. Volk. Arch. f. Rass.- u. Gesellsch.biologie. 24. S. 238. 1931.

Voit, K. u. Paus, Th.: Tödliche Blutung ins paratracheale Gewebe bei H. Ztschr. Hals- usw. Heilk. 32. S. 473. 1933.

Wittkower: Beitrag zur H. Klin. Wschr. 1926. S. 2167.

v. Willebrand, E. A.: Über hereditäre Pseudohaemophilie. Acta. med. scand. 76. S. 521. 1931. Ref. Congrzbe. ges. inn. Med. 64. S. 539. 1932.

Lebenslauf

Am 5. März 1906 wurde ich als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Jacob Baum zu Berlin geboren. Im Jahre 1925 bestand ich im Andreas-Realgymnasium zu Berlin die Reifeprüfung und im August 1930 die ärztliche Staatsprüfung an der Universität Berlin. Nach Ableistung des praktischen Jahres am Städt. Krankenhaus Berlin-Lichtenberg erhielt ich am 1. September 1931 die Approbation als Arzt. Bis Juni 1933 war ich am vorgenannten Krankenhaus als Hilfsarzt tätig. Danach habe ich Vertretungen praktischer Ärzte übernommen.

BUCHDRUCKEREI A. APEL, BERLIN-WILMERSDORF